

SYKSYN 2009 JÄLKEEN SAIRASTUNEIDEN NARKOLEPSIAPOTILAIDEN UNEN LAATU

Marko Nieminen
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen laitos
Marraskuu 2013

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

Nieminen Marko: Syksyn 2009 jälkeen sairastuneiden narkolepsiapotilaiden unen laatu

Kirjallinen työ, 18 sivua

Ohjaajat: Dos Sari-Leena Himanen ja LT Outi Saarenpää-Heikkilä

Marraskuu 2013

Avainsanat: unihäiriö, narkolepsia, hypokretiini, MSLT-tutkimus, unen laatu

Johdanto: *Narkolepsia on harvinainen neurologinen sairaus, johon sairastutaan yleensä nuorena. Sairauden diagnoosi perustuu yöllä rekisteröitävään unipolygrafiaan, MSLT-tutkimukseen ja hypokretiinimääritykseen. Vuoden 2009 H1N1-influenssapandemia sai aikaan selkeän narkolepsian ilmaantuvuuden lisääntyvyyden. Tässä tutkimuksessa vertailtiin vuoden 2009 jälkeisten TAYS:ssa diagnosoitujen narkolepsiapotilaiden unen laatua ennen vuotta 2009 sairastuneiden unen laatuun.*

Aineisto ja menetelmät: *Tutkimusaineisto koostui 26:sta Tampereen yliopistollisen sairaalan unilaboratoriossa vuosina 2010-2012 tutkituista narkolepsiapotilaasta. TAYS:n unilaboratorion rekisteröintitulosteista kerätyn aineiston käsittelyssä käytettiin Microsoft Excel 2010-ohjelmistoa, sekä SPSS for Windows 16 tilastolaskentaohjelmistoa. TAYS:ssa tutkittujen potilaiden uniparametreja verrattiin kirjallisuudessa esitettyjen verrokkiaineistojen uniparametreihin.*

Tulokset: *Tampereen yliopistollisessa sairaalassa tutkittujen narkolepsiapotilaiden uni on narkolepsialle tyypillistä ja ulkomaisiin aineistoihin verrattuna samankaltaista. MSLT-tutkimuksen perusteella TAYS:n aineiston univäive on kuitenkin useimpiin tutkimuksiin verrattuna lyhyempi, joten päiväaikainen unipaine on voimakas.*

Pohdinta: *Tässä tutkimuksessa vertailussa olleiden unisuureiden perusteella voidaan sanoa, että narkolepsiaa sairastavien lasten uni on varsin monimuotoista. Unisuureissa havaitaan suuria eroja, vaikka diagnoosi on asetettu samojen ISCD kriteerien perusteella. On vaikea sanoa vaikuttiko 2009 vuoden H1N1 narkolepsian taudinkuvaan, mutta mielenkiintoa herättää yhtenevät kuvaukset vuoden 1918 Espanjantautiin, jolloin havaittiin myös oireiden poikkeuksellinen runsaus lapsissa ja nuorissa.*

Sisällysluettelo

1.1 Johdanto	4
2.1 Aineisto	6
3.1 Menetelmät	6
4.1 Tulokset: Aineiston kliininen kuva	7
4.2 Tulokset: PSG- ja MSLT viiveiden riippuvuus	8
5.1 Vertailua muihin tutkimuksiin	10
6.1 Influenssan ja rokotuksen rooli narkolepsiassa	13
7.1 Pohdinta	14

1.1 Johdanto

Narkolepsia on harvinainen neurologinen sairaus, johon sairastutaan yleensä nuorena. Taudin oireet tulevat esille useimmiten 12-25 ikävuoden välillä (Longstreth ym. 2007). Ilmaantuvuus Suomessa on vuosina 2002-2009 ollut 0,79/100 000 asukasta (Partinen ym. 2012). Tyypillisesti narkolepsiaan liittyy lisääntynyt päiväväsymys ja pakonomainen nukahtelutaipumus. Lisäksi siihen voi liittyä emotionaalisten kokemusten laukaisemat katapleksia-kohtaukset sekä unihalvaukset. Lapsilla oirekuvaan liittyy persoonallisuuden ja käytöksen muuttumista sekä huonontunut koulumenestys. Tauti on parantumaton ja jatkuu samankaltaisena läpi potilaan elämän. Elinikään sairaus ei vaikuta, mutta sairauteen liittyvä onnettomuusriski on huomattava (Nevsimalova 2009, Nevsimalova ym. 2011).

Narkolepsian tarkkaa etiologiaa ei toistaiseksi tunneta. Uusissa tutkimuksissa on kuitenkin saatu vallitsevaa käsitystä tukevia todisteita siitä, että sairastuminen liittyy voimakkaasti autoimmuunireaktioon, jossa aivojen hypokretiinisolut tuhoutuvat. Taudin puhkeamiseen saattaa liittyä myös streptokokki-infektiot (Aran ym. 2009).

Narkolepsian diagnostiikassa käytetään kliinisen oirekuvan tukena unipolygrafiaa (PSG) sekä univiivetutkimusta (MSLT, Billiard ym. 2007). PSG:ssa potilas nukkuu yhden yön unilaboratoriossa. Tutkimuksen aikana seurataan monia fysiologisia toimintoja, kuten silmien liikkeitä, lihasten aktivaatiota, sykettä, happisaturaatiota sekä aivosähkökäyrää. PSG:sta nähdään unen jakautuminen eri vaiheisiin (S1 eli torkeuni, S2 eli kevyt uni, SWS eli syvä uni ja REM-uni). Nämä vaiheet muodostavat unen syklisen rakenteen, jota voidaan jälkikäteen tarkastella. Narkolepsialle tyypillisiä löydöksiä ovat lyhentynyt univiive, lyhentynyt REM-univiive, ja unen rikkonaisuus. MSLT toteutetaan PSG:n jälkeisenä päivänä. Siinä potilas ohjataan nukkumaan viidesti noin kahden tunnin välein. Narkolepsiaan sopivassa MSLT-löydöksessä nukahtamisviive on lyhentynyt aikuisilla alle 8 minuuttiin ja lapsilla alle 12 minuuttiin. Lisäksi REM-unta pitää esiintyä vähintään kahdessa otoksessa viidestä (Hublin ja Partinen 2007).

Narkolepsiadiagnostiikassa käytetään usein myös hypokretiinin määrittystä selkäydinnesteestä. Vähentynyt hypokretiini viittaa vahvasti narkolepsiaan. Tutkimus on osoittautunut hyödylliseksi erityisesti lapsilla. HLA-antigeenin (DQB1*0602) osoittaminen on myös diagnoosia tukeva apuväline, mutta tutkimuksen spesifisyys ei ole hypokretiinimäärityksen luokkaa (Nevsimalova 2009).

Lapsilla diagnostiikka on erityisen haasteellista, sillä nuorella iällä lisääntynyt päiväaikainen nukahtelu tulkitaan herkästi fysiologiseksi päiväuniksi. Toisaalta kataplektiset kohtaukset voidaan sekoittaa epileptisiksi niiden samankaltaisuuden ja epilepsian yleisyyden vuoksi (Nevsimalova S 2009).

Vuoden 2009 H1N1 pandemian jälkeen Suomessa on havaittu voimakas ilmaantuvuuden lisääntyminen lasten narkolepsiatapauksissa (Partinen ym. 2012). Taudin ilmaantuvuus vuonna 2010 oli 17-kertainen lapsilla ja nuorilla aikuisilla vuosien 2002-2009 tasoon verrattuna. Paljon mediahuomiota on saanut myös Pandemrix rokotteen mahdollinen myötävaikuttavuus taudin synnyssä. Narkolepsian lisääntymistä on raportoitu Suomen lisäksi mm. Ruotsissa, Norjassa ja Kiinassa. Samaa adjuvanttia sisältävän Pandemrix rokotteen käyttö muualla Euroopassa on ollut vähäisempää. Kanadassa, jossa käytettiin samalla adjuvantilla varustettua rokotetta, ei ole raportoitu narkolepsian lisääntymistä.

Vuoden 2009 H1N1 virustyyppillä (sikainfluenssa) on havaittu olevan paljon yhteistä vuoden 1918 Espanjantaudin kanssa (Itoh ym. 2009). Erityisesti nuoriin kohdistuneet rajut oireet ja komplikaatiot ovat olleet erikoisia tavalliseen kausi-influenssaan verrattuna. Näiden kahden eri taudin oirekuvissa on kuvattu paljon poikkeuksellisia neurologisia piirteitä. Espanjantaudissa on kuvattu mm. unitautia (Von Economon tauti), parkinsonismia ja aggressiivisuutta. Sikainfluenssassa on kuvattu narkolepsian lisäksi mm. enkefalopatioita, epilepsiaa ja afasiaa (Vilensky ym. 2007). Von Economon tauti kuvattiin ensimmäisen kerran 1917. Tätä harvinaista enkefaliittia esiintyi poikkeuksellisen runsaasti juuri Espanjan taudin jälkeen vuosina 1918-1921. Tauti aiheutti suuren määrän kuolemia, mutta taudista selvinneille saattoi kehittyä esimerkiksi enkefaliitin jälkeistä parkinsonismia. Tyypillisiä oireita tässä enkefaliitissa ovat kuume, puheettomuus, katatonia, lihasheikkous ja –kivut (Vilensky ym. 2007).

Kuten narkolepsian, on Von Economon taudinkin etiologia tuntematon. Aiheuttajaksi epäillään kuitenkin immunologista mekanismia. Influenssavirusten suoraa yhteyttä neurologisiin sairauksiin on ollut vaikea osoittaa. Virusta ei toistaiseksi ole voitu eristää keskushermostosta, joten autoimmuunireaktiot ja epäsuorat mekanismit ovat saaneet jalansijaa syntymekanismien selvittelyssä.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää vuonna 2009 alkaneen H1N1-influenssaepidemian jälkeen sairastuneiden narkolepsiapotilaiden unen laatua ja verrata sitä kirjallisuudessa esitettyihin

uniparametreihin. Koska ennen vuotta 2009 narkolepsia oli todella harvinainen, ei tutkimukseen ole käytettävissä verrokkiaineistoksi aikaisemmin sairastuneita potilaita, vaan vertailu joudutaan tekemään kirjallisuudessa kuvattuihin aikaisempiin narkolepsiatutkimuksiin.

2.1 Aineisto

Tutkimusaineisto koostui Tampereen yliopistollisen sairaalan unilaboratoriossa vuosina 2010-2012 tutkituista narkolepsiapotilaista. Aineisto koostuu 26 potilaasta, joille oli tehty yöllinen unipolygrafia- (PSG, Polysomnography) ja nukahtamisviivetutkimus (MSLT, Multiple Sleep Latency Test). Tutkimukseen kelpuutettiin eettisen toimikunnan päätöksen perusteella vain alle 18 vuotiaat potilaat. Kaikki potilaat olivat saaneet rokotteen H1N1 influenssavirusta vastaan. Potilaista vain kaksi ilmoitti oireiden alkaneen ennen vuotta 2009.

3.1 Menetelmät

Narkolepsiapotilaiden unirekisteröintitulokset kerättiin TAYS:n unilaboratorion rekisteröintitulosteista. Aineiston käsittelyssä ja tilastolaskennassa käytettiin Microsoft Excel 2010-ohjelmistoa, sekä SPSS for Windows tilastolaskentaohjelmistoa.

Vertailuaineisto haluttiin luotettavaksi ja mahdollisimman paljon samankaltaiseksi, joten vertailuaineistona käytettiin lääketieteellisissä julkaisusarjoissa kuvattuja tutkimuksia, joiden potilailla oli ICSD kriteerien mukaan asetettu narkolepsiadiagnoosi. Koska unen rakenne ja laatu muuttuu merkittävästi iän myötä (Ohayon ym. 2004), pyrittiin vertailututkimuksiksi rajaamaan sellaiset aineistot, joissa tutkittavien ikä olisi mahdollisimman lähellä omien potilaidemme ikää. Jotta vertailua voitaisiin tehdä erityisesti influenssan kannalta, piti vertailuaineistojen potilaiden diagnoosien olla varmistuneita ennen vuotta 2009. Tutkimuksia aiheesta etsittiin Medline-verkkopalvelusta. Alle 10 potilaan tutkimuksia ja tapausselostuksia ei kelpuutettu mukaan vertailuun.

4.1 Tulokset: Aineiston kliininen kuva

Yörekisteröintien univiiveiden keskiarvo aineistossa oli 5,63 min (SD 6,2, min 0, max 24,5). MSLT-univiiveiden keskiarvo oli 2,4 min (SD 1,4 min, 0,5 min, max 5,3min). REM-unta esiintyi 3,6 MSLT-otoksessa viidestä (SD 1,4, min 2, max 5). Tutkittavien unisuureet ja kliininen kuva on esitelty taulukossa 1. Kuvassa 1 esitetään potilasryhmän univaiheiden määrät.

Taulukko 1

Aineiston kliininen kuva

Ikä keskiarvo	13,4 v (2,9)
Sukupuoli m/n	11/15
BMI	22,7 (4,6)
SEI %	88,2 % (6,4)
TIB, min	565,8 (53,4)
TST, min	496,5 (46,7)
SL, min	5,6 (6,2)
S1%	9,7 (4,1)
S2%	43,6 (8,2)
SWS%	27,4 (8,1)
REM%	19,0 (5,2)
REM-viive	87,0 (81,0)
ARI/h	14,0 (3,3)
AHI/h	0,7 (0,8)
MSLT:n univiive ka	2,4 (1,4)
REM unta MSLT:ssä	3,6 (1,4)

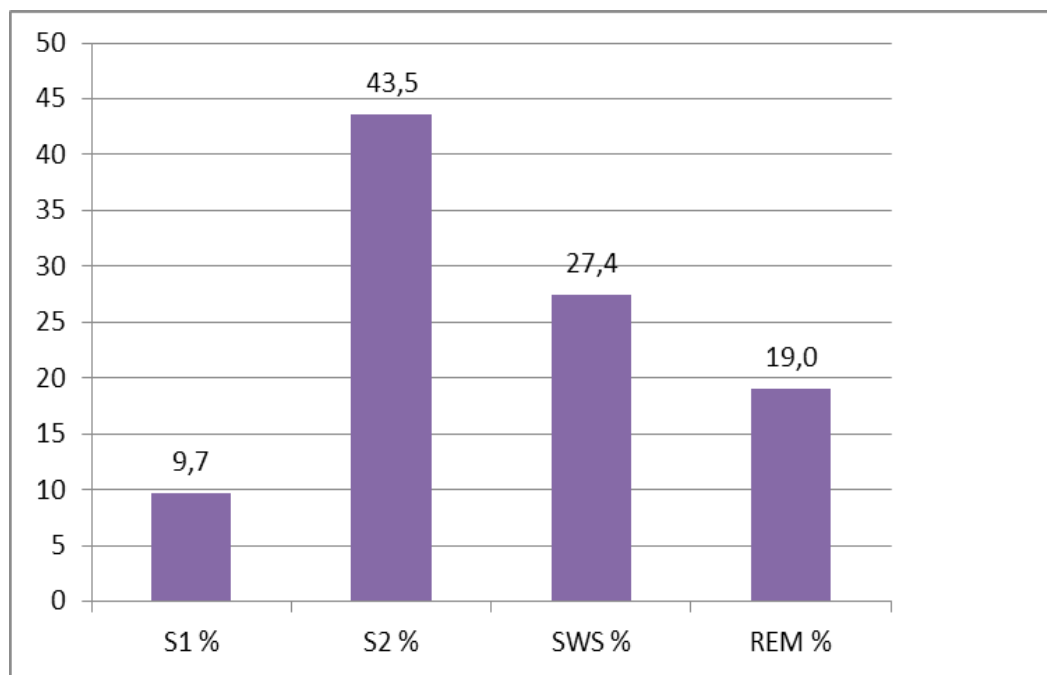
Taulukossa on ilmoitettu keskiarvo (keskihajonta).

BMI painoindeksi, SEI unen tehokkuusindeksi, TIB analysoitu yhteensä (vuoteessaoloaika), TST kokonaisuniaika, SL unilatenssi, ARI havahtumisindeksi, AHI apnea-hypopneaindeksi

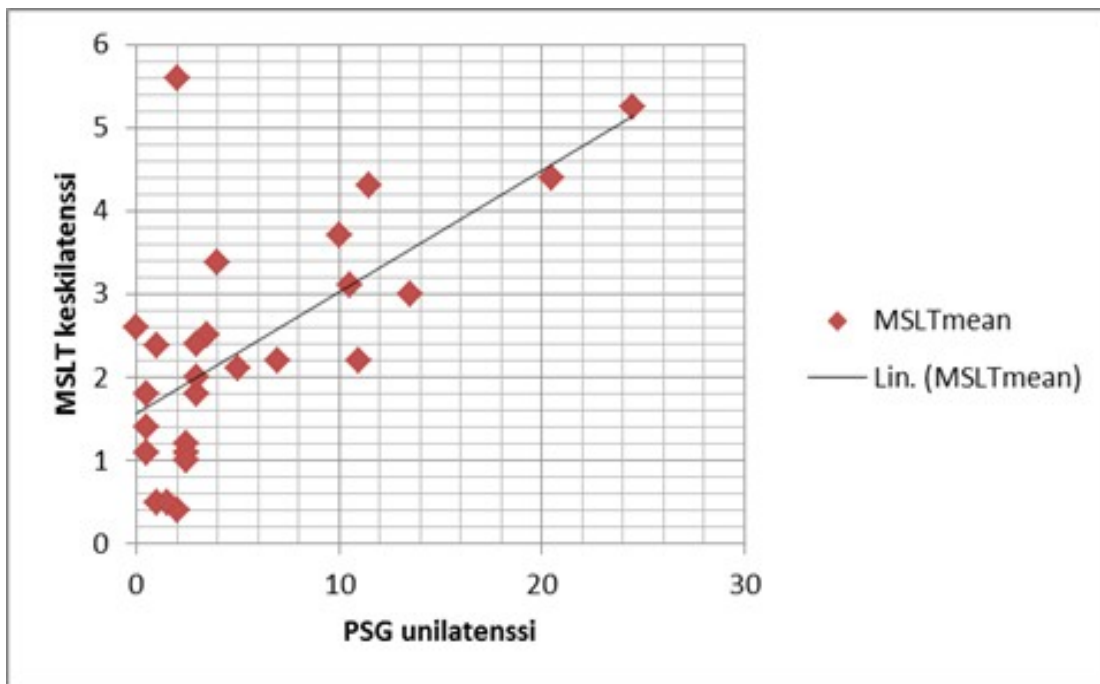
4.2 Tulokset: PSG- ja MSLT-viiveiden riippuvuus

Univiiveiden keskiarvo unipolygrafiassa oli 5,63 min ja MSLT:ssä 2,38 min. Kun univiiveitä tarkastellaan kunkin potilaan kohdalla, huomataan, että lyhyiden univiiveiden välillä on riippuvuus ($p=0,001$, $r=0,602$, Kuva 2). Alle 5 min univiiveitä PSG tutkimuksessa oli 17 koehenkilöllä ja heidän MSLT-tutkimustensa univiiveen keskiarvo oli 1,9 min (kh 1,2 min). Yli 5 min univiiveitä PSG:ssä oli 9 potilaalla, ja heidän MSLT-univiivekeskiarvonsa oli 3,4 min (kh 1,1 min).

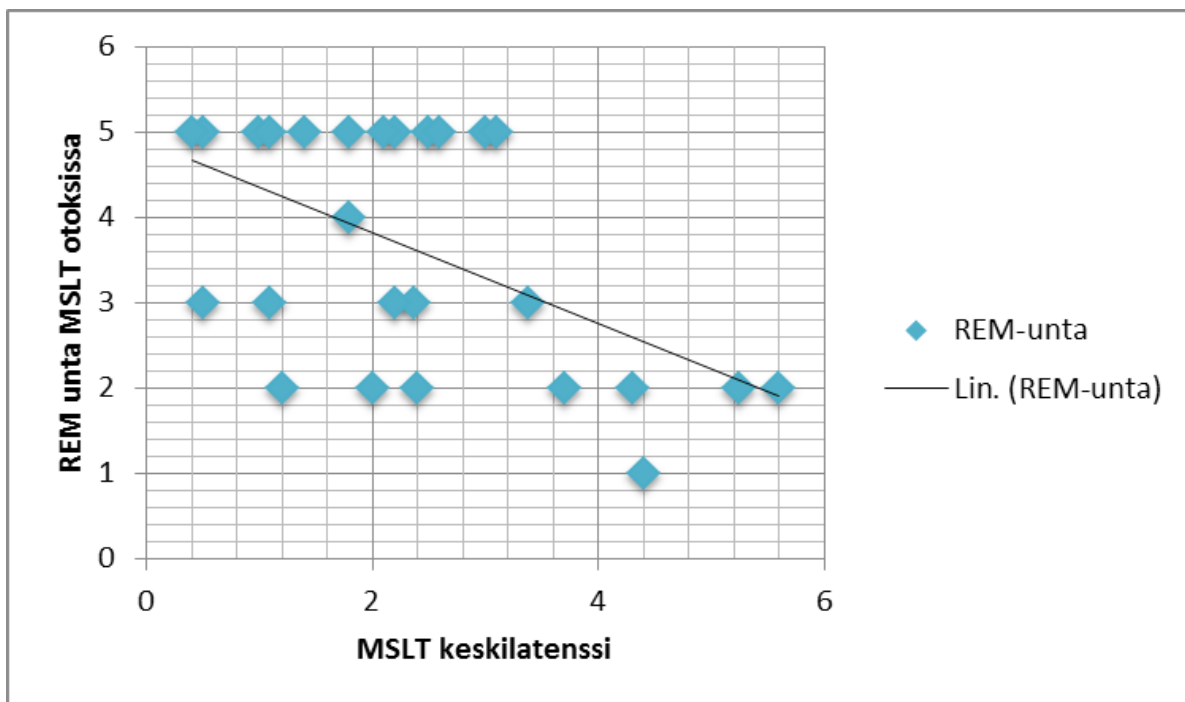
Tutkittavien MSLT-univiive oli keskimäärin 2,4 min. MSLT-viiveen ja REM-unta sisältävien otosten määrää tarkasteltaessa voidaan huomata merkitsevä riippuvuus (Kuva 3). MSLT – univiiveen pidentyessä REM-unta sisältävien otosten määrä vähenee ($p=0,017$, $r=-0,463$). Jos MSLT-univiive oli 0-2 min, REM- unta esiintyi keskimäärin 4 otoksessa (kh 1,21), ja jos univiive oli yli 4 min REM unta esiintyi 1,8 otoksessa (kh 0,4.)



Kuva 1. Unen jakautuminen eri vaiheisiin (keskiarvo)



Kuva 2. PSG- ja MSLT-tutkimusten univiiveiden pistekaavio.



Kuva 3. MSLT-univiiveen ja REM-unta sisältävien MSLT-otosten määrän välinen pistekaavio.

5.1 Vertailua muihin tutkimuksiin

Italialaisessa tutkimuksessa tutkittiin narkolepsian piirteitä 51 yhdysvaltalaisella potilaalla (Aran ym. 2010). Vuosina 2001-2009 Stanfordin unihäiriökeskuksessa kerätyt potilaat olivat iältään 11,8 (SE \pm 0,5) -vuotiaita diagnoosihetkellä. Narkolepsia-diagnoosi oli asetettu ICSD-2 kriteerien mukaisesti. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää narkolepsian piirteitä nuorten eri ikäryhmissä. Kaikkien ikäryhmien uniparametrit oli esitetty myös yhteen kerättynä, joten tuloksena on verrattain laaja ja vertailukelpoinen aineisto. Eri suureiden vertailu on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2. Aran ym. 2010 ja oman aineistomme unisuureiden vertailu.

	Aran ym. 2010	TAYS	p
Ikä, v	11,8 \pm 0,5	13,4 \pm 0,6	0,01
BMI	25,2 \pm 1,2	22,7 \pm 0,9	0,01
PSG			
TST, min	410 \pm 12	496,5 \pm 9,1	0,000
SE, %	86 % \pm 1,6	88,2 \pm 1,3	n.s.
REM-viive, min	94 \pm 18,5	87,0 \pm 15,9	n.s.
S1 %	7,1 \pm 1,7	9,7 \pm 0,8	0,01
S2 %	55,1 \pm 8,3	43,6 \pm 1,6	0,000
SWS %	27,5 \pm 3,4	27,4 \pm 1,6	n.s.
REM %	16,7 \pm 1,7	19,0 \pm 1,0	0,000
AHI/h	2,2 \pm 0,7	0,7 \pm 0,2	0,04
MSLT			
Univiive, min	2,5 \pm 0,4	2,4 \pm 0,3	n.s.
REM unta MSLT:ssä	83,8 \pm 4,5	72,3 \pm 5,4	0,001

Taulukossa on esitetty keskiarvo \pm keskivirhe. Lyhenteet kuten taulukossa 1.

Esitettyjen parametrien perusteella aineistojen unen laatu on samankaltaista ja narkolepsialle tyypillistä. Suurimpia eroja havaitaan apnea-hypopneaindeksissä, joka on amerikkalaisessa aineistossa n. kolme kertaa suurempi (p=0,04). Potilaiden painoindeksi on korkeampi amerikkalaisessa aineistossa, mutta obstruktivista uniapneaa ei mainittu aineiston poissulkukriteerinä. Unen jakautumisessa eri vaiheisiin aineistot poikkeavat hieman toisistaan. Omassa aineistossamme S1-unta on 2,6% enemmän, S2-unta 11,5% vähemmän ja REM-unta 3,3% enemmän kuin amerikkalaisessa aineistossa. MSLT-tutkimuksen nukahtamisviive oli keskimäärin

0,1 min pidempi, mutta viiveet eivät eroa tilastollisesti. MSLT:ssä REM-unta esiintyy amerikkalaisessa aineistossa merkitsevästi enemmän.

Italialaisessa tutkimuksessa vertailtiin 13 narkolepsiaa sairastavaa potilasta terveeseen verrokkiryhmään (Ferri ym 2009). Narkolepsiadiagnoosi oli asetettu ICSD-2 kriteerien mukaisesti. Potilaat olivat iältään keskimäärin 11-vuotiaita. Tutkimuksen unisuureet omaan aineistoomme verrattuna esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3. Ferri ym. 2009 ja oman aineistomme unisuureiden vertailu.

	Ferri ym. 2009	TAYS	p
Ikä	11,0 (2,9)	13,4 (2,9)	0,01
TIB, min	544,8 (63,5)	565,8 (53,4)	n.s.
TST, min	492,4 (54,2)	496,5 (46,7)	n.s.
SL, min	4,6 (3,1)	5,6 (6,2)	n.s.
REM-viive, min	29,3 (29,3)	87,0 (81,0)	0,002
SE%	90,6 (5,1)	88,2 (6,4)	n.s.
S1 %	4,7 (4,0)	9,7 (4,1)	0,000
S2 %	46,6 (5,6)	43,6 (8,2)	n.s.
SWS %	20,9 (6,4)	27,4 (8,1)	0,000
REM %	20,4 (4,8)	19,0 (5,2)	n.s.

Taulukossa on esitetty keskiarvo ± keskivirhe. Lyhenteet kuten taulukossa 1.

Unisuureista nähdään, että keskimääräinen REM-viive on huomattavasti pidempi (57,7min p=0,002) omassa tutkimusaineistossamme. Toisaalta keskihajonta tässä suureessa on erittäin suuri. Eroja nähdään myös unen jakautumisessa eri vaiheisiin. S1-unen osuus on omassa aineistossamme keskimäärin 5 % enemmän (p=0,000) ja SWS-unta on keskimäärin 6,5 % enemmän (p=0,000).

Kiinalaisessa tutkimuksessa tarkasteltiin vuosina 1998-2009 unihäiriöiden takia hoitoon hakeutuneita alle 18-vuotiaita potilaita (Han F ym. 2011). Tutkimuksen tarkoituksena oli kuvata narkolepsian puhkeamisikää ja kliinisiä piirteitä ja aineisto sopii vertailuun oman aineistomme kanssa. Narkolepsia-katapleksia diagnoosin saaneita potilaita oli yhteensä 361. Vertailu omaan narkolepsiaryhmäämme on esitelty taulukossa 4.

Taulukko 4. Han ym. 2011 ja oman aineistomme unisuureiden vertailu.

	Han F ym. 2011	TAYS	p
Ikä, v	10,3 ± 0,2	13,4 (2,9) ± 0,6	0,000
BMI	21,6 ± 0,3	22,7 (4,6) ± 0,9	n.s.
AHI/h	1,1 ± 0,1	0,7 (0,8) ± 0,2	0,03
MSLT			
Univiive, min	3,4 ± 0,2	2,4 (1,4) ± 0,3	0,001
REM unta MSLT:ssä	4,3 ± 0,1	3,6 (1,4) ± 0,3	0,02

Taulukossa on esitetty keskiarvo ± keskivirhe. Lyhenteet kuten taulukossa 1.

Kiinalaisen aineiston keski-ikä on n. 3 vuotta nuorempi ($p=0,000$), joten puberteetin aiheuttamat muutokset uneen saattavat vaikuttaa uniparametreihin. MSLT tuloksista nähdään, että oman aineistomme univiive on n. 30 % kiinalaista lyhyempi ($p=0,001$). Apnea-hypopnea-indeksi oli kiinalaisessa aineistossa 0,4 yksikköä suurempi ($p=0,03$).

Tsekkiläisessä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, voidaanko katapleksian esiintymistä ennustaa unisuureiden perusteella (Nevsimalova ym. 2011). Potilasaineisto vastasi iältään melko hyvin omaamme. Tutkimuksen unisuureiden vertailu oman aineistomme unisuureisiin on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5. Nevsimalova ym. 2011 ja oman aineistomme unisuureiden vertailu.

	Nevsimalova ym. 2011	TAYS	p
Ikä, v	15,4 (3,1)	13,4 (2,9)	0,002
PSG			
TST, min	422,1 (37,8)	496,5 (46,76)	0,000
SEI, %	87,5 (7,4)	88,2 (6,4)	n.s.
S1 %	12,3 (6,8)	9,7 (4,1)	0,004
S2 %	38,5 (13,7)	43,6 (8,2)	0,005
SWS %	20,4 (6,8)	27,4 (8,1)	0,000
REM %	29,2 (7,7)	19,0 (5,2)	0,000
MSLT			
Univiive, min	3,7 (3,2)	2,4 (1,4)	0,000
REM unta MSLT:ssä	3,4 (1,3)	3,6 (1,4)	n.s.

Taulukossa on esitetty keskiarvo ± keskivirhe. Lyhenteet kuten taulukossa 1.

PSG:ssa saadut arvot ovat samankaltaisia ja narkolepsialle tyypillisiä. Kokonaisuniaika on omassa aineistossamme keskimäärin 74,4 min suurempi ($p=0,000$). Unen jakautumisessa eri vaiheisiin aineistot poikkeavat hyvin paljon toisistaan. Omassa aineistossamme S1-unen osuus on keskimäärin 2,6 % pienempi ($p=0,004$), S2-unen osuus on keskimäärin 5,1 % suurempi ($p=0,0005$), SWS-unen osuus on keskimäärin 7,0% suurempi ($p=0,000$) ja REM-unen osuus keskimäärin 10,2 % pienempi ($p=0,000$) kuin tsekkiläisessä tutkimuksessa. MSLT-tutkimuksessa univiive on omassa aineistossamme keskimäärin 1,3 min lyhyempi ($p=0,000$).

6.1 Influenssan ja rokotuksen rooli narkolepsiassa

Influenssan on ymmärretty liittyvän neurologisiin komplikaatioihin jo pitkään, mutta tarkka mekanismi on yhä hämärän peitossa. Mahdollisuuksia ovat joko suora viruksen vaikutus keskushermostoon, tai epäsuora autoimmuunireaktio, jossa elimistön puolustusmekanismit hyökkäävät omien rakenteiden kimppuun.

Narkolepsian etiologia on varsin monitekijäinen, mutta immunologisten mekanismien osuutta tukee uudehkot tutkimukset, joissa infektioiden merkityksestä narkolepsian puhkeamisessa on saatu viitteitä. Narkolepsialle ominainen hypokretiinisolujen tuhoutuminen uskotaan toistaiseksi johtuvan autoimmuunireaktiosta.

Vuoden 2009 H1N1 epidemian on havaittu tutkimusten mukaan lisäävän narkolepsiatapauksia ainakin Suomessa, Ruotsissa, Norjassa, Irlannissa (THL 2011) ja Kiinassa. Lisäksi lisääntyneitä narkolepsiatapauksia on raportoitu Ranskasta (THL 2011). Pandemrix rokotteella uskotaan olevan epidemiologisten tutkimusten perusteella osuutta asiaan Suomessa, Ruotsissa, Norjassa ja Irlannissa. Samalla AS03-adjuvantilla varustettua rokotetta käytettiin vain Pohjoismaissa, Irlannissa ja Kanadassa.

Ruotsalaisessa tutkimuksessa (Bardage ym 2011), sekä Suomessa tehtyjen epidemiologisten tutkimusten perusteella rokotteen myötävaikutusta narkolepsiaan sairastumisessa on pidetty todennäköisenä. Rokotettujen lasten riski saada narkolepsia on ollut 3-6 kertaa suurempi rokottamattomiin verrattuna. Toisaalta kiinalaisessa tutkimuksessa narkolepsian arveltiin

lisääntyneen rokotuksesta riippumatta, sillä vain kahdeksan potilasta 142 sairastuneesta ilmoitti saaneensa rokotteen. Kiinassa narkolepsian ilmaantuvuus kolminkertaistui vuonna 2010. Aikaisempien vuosien perusteella on myös havaittu narkolepsian lisääntyvän 4-6 kuukautta influenssakauden jälkeen. Tyypillisesti narkolepsiatapauksia ilmenee eniten kausi-influenssan jälkeen myöhään keväällä, jopa 7 kertaa enemmän kuin talvella (Han ym. 2011).

Varhaisimmat influenssaepidemiassa kuvatut neurologiset komplikaatiot on kuvattu jo ennen 1900-lukua, mutta suuressa mittakaavassa niitä esiintyi vuoden 1918 H1N1-pandemian jälkeen. Oireet olivat monimuotoisia, mutta narkolepsian kaltaistakin oirekuvaa kuvattiin Von Economon taudiksi nimetyssä enkefaliitissa. Poikkeuksellista espanjantaudissa, kuten sikainfluenssassakin, oli komplikaatioiden runsaus nuorissa. Enkefaliitin suurin esiintyminen asettui 10 ja 30 ikävuoden välille. Neurologisina oireina ”unitautinakin” tunnetussa enkefaliitissa on kuvattu erilaisia aivohermojen halvausoireita, myoklonusta ja jäykkyyttä. Kasvojen ilmeettömyys ja henkilön pysähtyneisyys olivat huomiota herättäviä. Psykiatrisia oireita oli runsaasti, ja osalla ne olivat äärimmäisen voimakkaita ja laitoshoidoa vaativia .(Vilensky ym. 2007)

Yleisin influenssan komplikaatio on keuhkojen infektiot, ja erityisesti bakteerien aiheuttamat sekundaariset infektiot (Rothberg ym. 2008). Bakteerien aiheuttamia keuhkokuumeita on kuvattu runsaasti jo vuoden 1918 Espanjan taudin yhteydessä ja on arveltu, että sekundaarinen pneumonia olisi ollut kuolinsyynä suuressa osassa kuolemaan johtaneissa tapauksissa (Brundage ym. 2007). Streptokokin osuutta narkolepsian puhkeamisessa on osattu epäillä jo 1989 lähtien. Vuonna 2009 julkaistussa tutkimuksessa narkolepsiaan hiljattain sairastuneilla potilailla mitattiin merkitsevästi enemmän streptokokkivasta-aineita kuin kontrolliryhmällä (Aran ym. 2009). Koska neurologisia komplikaatioita esiintyy influenssan yhteydessä ja sekundaarisia bakteeri-infektioita esiintyy infektioiden yhteydessä, voidaan laukaisevaksi tekijäksi arvailla joko virusta, bakteeria tai molempien yhteisvaikutusta. Toistaiseksi Espanjantautiin kuolleiden vainajien keskushermostosta ei ole onnistuttu eristämään virusta.

7.1 Pohdinta

Omassa aineistossamme MSLT-tutkimusten univiiveiden keskiarvo oli 2,4 min pisimmän univiiveen ollessa 5,3 min. REM-unta esiintyi keskimäärin 3,6 otoksessa viidestä. MSLT-

tutkimuksen narkolepsiakriteerit siis täyttyvät selvästi. Ulkomaalaisiin tutkimuksiinkin verrattuna oman aineistomme MSLT-univiive oli kaikista lyhin. Syvää unta (SWS) esiintyi myös paljon muihin tutkimuksiin verrattuna. Apnea-hypopnea-indeksi oli pienempi kuin kahdessa muussa aineistossa, jossa AHI oli ilmoitettu. Muista uniparametreista on vaikea löytää yhtenäistä trendiä, mikä kertoo narkoleptikon unen olevan varsin monimuotoista ja yksilöllistä. Erot eivät olleet suuria, ja vaihtelu saattaa selittyä myös pelkällä hajonnalla. Pelkän niviiveen (SL tai MSLT univiive) lyhydestä ei välttämättä voi ennustaa narkolepsian vaikeusastetta, mutta koehenkilöidemme päiväaikainen unipaine vaikuttaisi olevan poikkeuksellisen voimakas ja kiistattomasti narkolepsiaan sopiva. Narkolepsiapotilaidemme nuori ikä saattaa selittää osan syvän unen suuresta määrästä, koska pienillä lapsilla uni-EEG koostuu suuriamplitudisista hyvin hitaista aalloista, joiden määrä vähenee iän myötä. Toisaalta italialaiseen tutkimukseen verrattuna omien potilaidemme syvän unen määrä on suurempi, vaikka italialaisen aineiston narkolepsiapotilaat ovat nuorempia.

Narkolepsian vaikeusastetta on vaikea määrittää yksittäisten parametrien perusteella. Siksi on myös vaikea sanoa, onko pandemrix-rokotteen ja H1N1-influenssan jälkeinen narkolepsia lyhyen MSLT-univiiveen vuoksi pahempi, kuin narkolepsia ennen tätä. Sairauden vakavuutta voidaan arvioida omatoimisen arjesta selviämisen ja toimintakyvyn perusteella. Erittäin lyhyt MSLT-viive kertoo kuitenkin voimakkaasta päiväaikaisesta unipaineesta, jonka voidaan olettaa heikentävän oman aineistomme kohdalla esimerkiksi koulussa suoriutumista. Päiväaikaisen väsymyksen lisäksi joidenkin potilaiden kohdalla arkea on hankaloittanut psyykinen oireilu. Väsymyksen vakavuutta kartoittaessa voidaan käyttää tunnettuja Epworth Sleepiness Scale- ja Ullanlinna- kyselyjä. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole tiedossa, olisivatko aineistomme ESS- tai Ullanlinna- pisteet korkeampia kuin ennen vuotta 2009 narkolepsiaan sairastuneilla.

H1N1-influenssan jälkeen sairastuneilla narkolepsiapotilailla on havaittu melko runsaasti käytösoireita. Poikkeuksellisen voimakkaita psykologisia käytösoireita on kuvattu jo aikaisemmin lasten narkolepsiaa käsittelevissä ulkomaisissa julkaisuissa. Käytösoireiden laatua ja vakavuutta voi olla vaikea luotettavasti ja numeerisesti arvioida, mutta mielenkiintoa herättää kuitenkin käytösoireiden yhteys Espanjan taudin vastaaviin kuvauksiin.

Narkolepsian puhkeaminen vaikuttaisi olevan olevan monitekijäinen prosessi. Influenssan suora vaikutus neurologisten ongelmien synnyssä on kiistanalainen, mutta muita altistavia tekijöitä sairastuneilla suomalaisilla kuitenkin on. Aikuiset sairastavat nuhakuumeetta keskimäärin 1-5 kertaa vuodessa ja lapset jonkin verran useammin. Keuhkokuumeeseen sairastuu kotona noin 60 000

suomalaista vuosina, jolloin influenssaepidemia ei ole laaja, mutta epidemian aikaisina viikkoina keuhkokuumeetapaukset moninkertaistuvat (Ruutu ja Lyytikäinen 2011). Koska vuoden 2009 H1N1 epidemia oli Suomessakin varsin laajalle levinnyt, on todennäköistä, että suuri joukko sairastuneista lapsista on kohdannut influenssan lisäksi muita taudinaiheuttajia.

Rokotuskattavuus on vaihdellut eri maissa huomattavasti, vaikka narkolepsiaan on sairastuttu Suomen lisäksi muuallakin. Suomessa rokotuskattavuus 10-14 -vuotiailla oli 81,9 % (Nohynek ym. 2012), joka edustaa varsin korkeaa kattavuutta verrattuna esimerkiksi Kiinaan, jossa tutkimuksen 142:sta narkolepsiaan sairastuneesta 10-vuotiaista vain 8 oli saanut rokotteen (Han ym. 2011). Epidemiologisten tutkimusten perusteella rokottamattomien lasten riski sairastua narkolepsiaan ei ollut kohonnut, mutta lukuisat todisteet neurologisten komplikaatioiden mahdollisuudesta pistävät miettimään muitakin laukaisevia tekijöitä kuin AS03-adjuvantti. On arveltu, että narkolepsiaan sairastuneet lapset olisivat voineet sairastua tautiin vasta myöhemmällä iällä, jolloin taudin puhkeaminen on ainoastaan nopeutunut. Tällöin odotettavissa olisi narkolepsian ilmaantumisen pieneneminen tulevaisuudessa.

Tässä tutkimuksessamme käytettyjen eri aineistojen vertailukelpoisuutta pyrittiin parantamaan valitsemalla vertailuun tutkimuksia, joissa potilaat olivat puberteetti- ja esipuberteetti-ikäisiä. Koska uniparametreja on esitetty vain muutamissa tutkimuksissa, tarkempia valintakriteerejä on vaikea käyttää. Aineistot saattavat poiketa toisistaan esimerkiksi painoindeksin ja iän osalta, joka saattaisi vaikuttaa uniparametrien vertailukelpoisuuteen. Tutkimuksia oli valittu eri maista, jolloin vakiintuneet hoitokäytännöt voivat poiketa suomalaisista. Myös kulttuurierot saattavat vaikuttaa nukkumistottumuksiin eri maissa. Narkolepsian diagnostiikassa on kuitenkin käytetty samoja kansainvälisiä ICSD-2 kriteereitä.

Joissakin tutkimuksissa potilaita oli luokiteltu ICSD kriteerien mukaan ryhmiin narkolepsia ja narkolepsia ilman katapleksiaa. Tällainen luokittelu saattaa vääristää tutkimuksissa esitettyjä parametreja, sillä selvä narkolepsia voi puhjeta aluksi ilman selkeitä katapleksia-kohtauksia (Nevsimalova S 2009) ja katapleksia voi astua oirekuvaan vasta vuosia sairastumisen alusta.

- Aran A; Einen M; Lin L; Plazzi G; Nishino S; Mignot E. Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children. *Sleep* 2010;33(11):1457-1464.
- Aran A; Nevsimalova S; Plazzi G; Hong SC; Weiner K; Zeitser J; Mignot E. Elevated antistreptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 2009;32(8):979-983.
- Bardage C, Persson I, Ortqvist A, Bergman U, Ludvigsson JF, Granath F. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ*. 2011;343d5956.
- Billiard M. Diagnosis of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. An update based on the International Classification of Sleep Disorders, 2. painos. *Sleep Med Rev* 2007;11:377-88
- Brundage JF, Shanks GD. What really happened during the 1918 influenza pandemic? The importance of bacterial secondary infections. *J Infect Dis*. 2007 [cited 2007 Dec 1];196(11):1717-8
- Ferri R, Franceschini C, Zucconi M, Drago V, Manconi M, Vandi S, Poli F, Bruni O, Plazzi G. Sleep polygraphic study of children and adolescents with narcolepsy/cataplexy. *Dev Neuropsychol* 2009;34(5):523-38.
- Gupta A, Shukla G, Goyal V, Srivastava A, Behari M. Clinical and polysomnographic characteristics in 20 North Indian patients with narcolepsy: A seven-year experience from a neurology service sleep clinic. *Neurol India* 2012;60:75-8.
- Han F; Lin L; Li J; Aran A; Dong SX; An P; Zhao L; Li M; Li QY; Yan H; Wang JS; Gao HY; Li M; Gao ZC; Strohl KP; Mignot E. Presentations of primary hypersomnia in Chinese children. *Sleep* 2011;34(5):627-632.
- Han F, Lin L, Warby SC, Faraco J, Li J, Dong SX, An P, Zhao L, Wang LH, Li QY, Yan H, Gao ZC, Yuan Y, Strohl KP, Mignot E. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol* 2011;70(3):410-7.
- Hublin C, Partinen M. Uni- ja vireystilahäiriöt. Kirjassa: Soinila S, Kaste M, Somer H, toim. *Neurologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2007, s. 590-7.
- Itoh Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, Hatta M, Muramoto Y, Tamura D. In vitro and in vivo characterization of new swineorigin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009;460(7258):1021-5.
- Longstreth WT Jr, Koepsell TD, Ton TG, Hendrickson AF, van Belle G. The epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 2007;30(1):13-26.
- Nevsimalova S. Narcolepsy in childhood. *Sleep Med Rev* 2009;13(2):169-80.
- Nevsimalova S, Jara C, Prihodova I, Kemlink D, Sonka K, Skibova J. Clinical features of childhood narcolepsy. Can cataplexy be foretold?. *Europ J Paediatr Neurol* 2011;15(4):320-5.

Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, Himanen SL, Hublin C, Julkunen I, Olsen P, Saarenpaa-Heikkila O, Kilpi T. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. PLoS ONE 2012;7(3):e33536.

Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. Sleep 2004;27(7):1255-73.

Partinen M, Saarenpaa-Heikkila O, Ilveskoski I, Hublin C, Linna M, Olsen P, Nokelainen P, Alen R, Wallden T, Espo M, Rusanen H, Olme J, Satila H, Arikka H, Kaipainen P, Julkunen I, Kirjavainen T. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. PLoS ONE 2012;7(3):e33723.

Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. Am J Med 2008;121(4):258-64.

Ruutu P, Lyytikäinen O, Infektioiden merkitys Suomessa. Kirjassa: Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P toim. Infektiosairaudet. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s 264-269.

Vilensky JA, Foley P, Gilman S. Children and encephalitis lethargica: A historical review. Pediatr Neurol 2007;37:79-84.

Kansallisen narkolepsiatyöryhmän loppuraportti [verkkodokumentti] Terveys- ja hyvinvoinninlaitoksen asettama työryhmä [päivitetty 31.8.2011]
<http://www.thl.fi/thl-client/pdfs/c02a3788-a691-47a4-bca8-5161b6cff077>